

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

RECEIVED
01 OCT 2004

WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 432725GA	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/06566	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23.06.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28.06.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G01N33/543		
Anmelder NOVEMBER AKTIENGESSELLSCHAFT GESELLSCHAFT..., et al		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 28.11.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 30.09.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Meyer, F Tel. +49 89 2399-2233 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-14 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Seiten

2, 4 eingegangen am 12.08.2004 mit Schreiben vom 10.08.2004
1, 3 eingereicht bei der persönlichen Rücksprache am 16.09.2004

Zeichnungen, Figuren

1, 2 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/06566

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-14
Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-14
Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-14
Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1.1. Es wird auf folgende Dokumente Bezug genommen:

- D1: US 4 655 880 (in der Anmeldung zitiert)
- D2: US2001/0029048 A1
- D3: US 5 149 629 (in der Anmeldung zitiert)
- D4: US 4 315 753 (in der Anmeldung zitiert)
- D5: US 5 217 112

1.2. **Neuheit - unabhängige Ansprüche 1 und 12:**

D2, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart eine Vorrichtung (siehe Fig.1,2) zum elektrochemischen Nachweis zumindest einer Art eines in einer Flüssigkeit enthaltenen biochemischen Moleküls aus einer Gruppe vorgegebener biochemischer Moleküle unterschiedlicher Art (§1 Z.1-2) mit einem mindestens eine Referenzelektrode 26 (§9 Z.9) und mindestens eine Gegenelektrode 28 (§9 Z.9) sowie mehr als zwei Arbeitselektroden 22,24 (§9 Z.7-8, §4, §38 Z.8-11) aufweisenden Mittel 10,12 zur Aufnahme der Flüssigkeit (§9 Z.1-2).

Die folgenden Merkmale des Anspruchs 1 (und entsprechende Merkmale des Anspruchs 12) sind in D2 nicht offenbart:

- "wobei zum Nachweis jeder Art eines biochemischen Moleküls jeweils zumindest eine Arbeitselektrode vorgesehen ist, die mit einem zum nachzuweisenden biochemischen Molekül komplementären Molekül beschichtet ist" (in der D2 werden besagte Moleküle nicht auf der entsprechenden Arbeitselektrode, sondern neben der Arbeitselektrode mit gewissem Abstand auf einem Substrat aufgebracht, siehe §38);
- "einem Potentiostaten zur Erzeugung eines vorgegebenen während der Messung veränderlichen Spannungsverlaufs zwischen den Arbeitselektroden und der Referenzelektrode" (in der D2 wird für jede Arbeitselektrode ein separater Potentiostat verwendet, siehe §24; die angelegte Spannung wird konstant gehalten, siehe §26);
- "wobei jeder der Arbeitselektroden ein Strom-Spannungskonverter nachgeschaltet ist, wobei die Strom-Spannungskonverter sämtliche Arbeits-

elektroden auf demselben Potential halten" (Strom-Spannungskonverter sind in der D2 nicht vorhanden);

D1 offenbart (siehe insbesondere Fig.6 und zugehörige Beschreibung) eine besagte Vorrichtung zum elektrochemischen Nachweis eines in einer Flüssigkeit enthaltenen biochemischen Moleküls, wobei nur zwei Arbeitselektroden vorhanden sind und nur eine davon entsprechend beschichtet ist - die andere dient zur Hintergrundkompensation. Die Spannung zwischen den Arbeitselektroden und der Referenzelektrode wird zwar von nur einem Potentiostaten erzeugt, jedoch hält dieser die angelegte Spannung konstant. Beiden Arbeitselektroden ist jeweils ein Strom-Spannungskonverter nachgeschaltet.

D3 offenbart (siehe Fig.1 und zugehörige Beschreibung) ebenfalls eine besagte Vorrichtung zum elektrochemischen Nachweis von in einer Flüssigkeit enthaltenen biochemischen Molekülen, die eine Vielzahl (Beispiel: 8) von entsprechend beschichteten Arbeitselektroden und nur einen Potentiostaten aufweist. Der Potentiostat hält die Arbeitselektroden auf einem konstanten Potential. Den Arbeitselektroden nachgeschaltete Strom-Spannungskonverter werden nicht offenbart. (Um die Arbeitselektroden mit nur einem Potentiostaten auslesen zu können, sind diese an einen Multiplexer angeschlossen und werden seriell ausgelesen.)

D4 offenbart eine Vorrichtung zur gleichzeitigen Messung von NO₂ und NO, die nicht geeignet ist zum Nachweis eines biochemischen Moleküls in einer Flüssigkeit. Die Vorrichtung weist nur zwei Arbeitselektroden auf, die nicht beschichtet sind. Der vorhandene Potentiostat hält die Arbeitselektroden auf einem konstanten Potential.

D5 offenbart eine Vorrichtung zum Nachweis von Ionen und Gasen in einer Flüssigkeit, die nicht geeignet ist zum Nachweis eines biochemischen Moleküls in einer Flüssigkeit. Die Vorrichtung weist zwar eine Vielzahl (Beispiel: 5) von Arbeitselektroden auf, diese sind aber nicht beschichtet, sondern bestehen aus unterschiedlichen Materialien (Beispiel: C, Au, Ag, Ni, Pt). Mit nur einem Potentiostat wird zwar ein während der Messung veränderlicher Spannungsverlauf an den Arbeitselektroden erzeugt, im Gegensatz zur vorliegenden Anmeldung jedoch nicht zwischen Arbeitselektroden und der Referenzelektrode, sondern zwischen den Arbeitselektroden und der Gegenelektrode (siehe D5: Sp.3 Z.11-17). Den Arbeitselektroden nachgeschaltete Strom-Spannungskonverter werden nicht offenbart.

Ansprüche 1 und 12 erfüllen daher das Erfordernis der Neuheit gemäß Artikel

33(2) PCT.

1.3. **Erfinderische Tätigkeit - unabhängige Ansprüche 1 und 12:**

Ausgehend von D2 ist die **Aufgabe der Erfindung**, eine Vorrichtung und ein Verfahren anzugeben, mit denen ein simultaner elektrochemischer Nachweis von in einer Flüssigkeit enthaltenen unterschiedlichen biochemischen Molekülen mit möglichst einfachem apparativen Aufwand und möglichst genau durchführbar ist. **Die Erfindung löst die Aufgabe durch** die Merkmalskombinationen der Ansprüche 1 bzw. 12.

Dem Fachmann ist zwar bekannt, die Elektroden entsprechend zu beschichten (D1, D3). Ihm ist ebenfalls bekannt, nur einen Potentiostat für mehrere Arbeitselektroden zu verwenden, und die Arbeitselektroden über Strom-Spannungs-konverter auszulesen (D1). Im Zusammenhang mit dem Nachweis von biochemischen Molekülen ist ihm jedoch nicht bekannt, ein während der Messung veränderlichen Spannungsverlauf an den Arbeitselektroden zu erzeugen. Um zum Gegenstand der Anmeldung zu gelangen, müsste der Fachmann (mindestens) drei Dokumente kombinieren (D2+D1+D5). Dies würde aber einer *ex-post-facto* Analyse gleichkommen, da diese Dokumente keinerlei Hinweis enthalten, diese Dokumente zu kombinieren. Es muss diesbezüglich angezweifelt werden, ob der Fachmann auf dem Gebiet der biochemischen Analytik überhaupt das Dokument D5 heranziehen würde, das sich mit dem Nachweis von (anorganischen) Ionen und Gasen beschäftigt. Selbst wenn der Fachmann diese drei Dokumente kombinieren würde, so bestünde immer noch ein weiterer Unterschied zum beanspruchten Gegenstand der vorliegenden Anmeldung, nämlich dass besagter Spannungsverlauf zwischen den Arbeitselektroden und der Referenzelektrode zu erzeugen wäre.

Ansprüche 1 und 12 erfüllen daher das Erfordernis der erfinderischen Tätigkeit gemäß Artikel 33(3) PCT.

1.4. Die **Ansprüche 2-11, 13 und 14** sind abhängig von Ansprüchen 1 und 12 und genügen demzufolge ebenfalls den Erfordernissen des Artikels 33(1) PCT.

2. Aus Gründen der Vollständigkeit wird auf folgende formale Mängel hingewiesen:

- (i) Die Merkmale "einen ... zweiten Operationsverstärker" (**Anspruch 9**, in Anspruch 1 wurde kein "erster Operationsverstärker" definiert), "einen dritten

Operationsverstärker", "einen zweiten Widerstand", "des zweiten Operationsverstärkers" und "einen dritten Widerstand" (**Anspruch 10**) wurden im Vorhergehenden nicht entsprechend definiert. Dadurch erscheinen diese Ansprüche unklar (Artikel 6 PCT).

- (ii) Weiterhin erscheinen die Ansprüche auch durch widersprüchliche Angaben der Beschreibung unklar (siehe die PCT-Richtlinien III-4.3): S.12 Z.22-23 steht im Widerspruch zu den vorliegenden Ansprüchen, da weder eine Schaltung *per se* noch eine Vorrichtung mit ausschließlich unbeschichteten Arbeitselektroden beansprucht wurden.
- (iii) Der unabhängige Vorrichtungsanspruch 1 ist nicht in der zweiteiligen Form nach Regel 6.3(b) PCT abgefaßt.
- (iv) Anspruch 13 sollte sich auf Anspruch 12 beziehen, und nicht auf sich selbst.
- (v) Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1(a)(ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in dem Dokument D2 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch dieses Dokument angegeben.
- (vi) Die Beschreibung wurde nicht an die geänderten Ansprüche angepasst (Regel 5.1(a)(iii) PCT)hingewiesen:
- (vii) Das Bezugszeichen "1" für den "Behälter" (siehe z.B. S.9 Z.26) taucht in den Figuren nicht auf. Demzufolge ist es aus der Beschreibung zu streichen.

Neue Patentansprüche

1. Vorrichtung zum elektrochemischen Nachweis zumindest einer Art eines in einer Flüssigkeit enthaltenen biochemischen Moleküles aus einer Gruppe vorgegebener biochemischer Moleküle unterschiedlicher Art mit

einem mindestens eine Referenz- (RE) und mindestens eine Gegenelektrode (GE) sowie mehr als zwei Arbeitselektroden (AE1, AE2, AE3) aufweisenden Mittel (1) zur Aufnahme der Flüssigkeit, wobei zum Nachweis jeder Art eines biochemischen Moleküls zumindest eine Arbeitselektrode (AE1, AE2, AE3) vorgesehen ist, die mit einem zum nachzuweisenden biochemischen Molekül komplementären Molekül beschichtet ist, so dass biochemische Moleküle unterschiedlicher Art simultan nachweisbar sind,

einem Potentiostaten (P) zur Erzeugung eines vorgegebenen während der Messung veränderlichen Spannungsverlaufs zwischen den Arbeitselektroden (AE1, AE2, AE3) und der Referenzelektrode (RE),

wobei jeder der Arbeitselektroden (AE1, AE2, AE3) ein Strom-Spannungskonverter (S1, S2, S3) nachgeschaltet ist, wobei die Strom-Spannungskonverter (S1, S2, S3) sämtliche Arbeitselektroden (AE1, AE2, AE3) auf demselben Potenzial halten, und

einem Mittel (AD) zum Messen der durch die Arbeitselektroden (AE1, AE2, AE3) fließenden Ströme.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei mehrere miteinander verbundene oder kapazitiv gekoppelte Referenzelektroden (RE) vorgesehen sind.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, wobei mehrere miteinander verbundene Gegenelektroden (GE) vorgesehen sind.

5 4. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Mittel (AD) zum Messen einen Analog-Digital-Wandler aufweist.

10 5. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei der Strom-Spannungskonverter (S1, S2, S3) ein ersten Operationsverstärker (OP1) aufweisenden Stromfolger ist, wobei ein nichtinvertierender Eingang (OP1+) des ersten Operationsverstärkers (OP1) an Masse anliegt und dessen invertierender Eingang (OP1-) über einen ersten Widerstand (R1)
15 mit dem Ausgang des ersten Operationsverstärkers (OP1) und mit der Arbeitselektrode (AE1) verbunden ist.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, wobei parallel zum ersten Widerstand (R1) eine Kapazität geschaltet ist.

20

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 oder 6, wobei zur Einstellung des Strommessbereichs unterschiedlich große erste Widerstände (R1) zwischen den invertierenden Eingang (OP1-) und den Ausgang des ersten Operationsverstärkers (OP1) einschaltbar sind.
25

8. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das nachzuweisende biochemische Molekül eine Nukleinsäure und die komplementären biochemischen Moleküle zur nachzuweisenden Nukleinsäure komplementäre Nukleinsäuren sind.
30

9. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Potentiostat (P) einen als Spannungsfolger geschalte-

ten zweiten Operationsverstärker (OP2) aufweist, an dessen nichtinvertierendem Eingang (OP2+) die Referenzelektrode (RE) angeschlossen ist.

- 5 10. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Potentiostat (P) einen dritten Operationsverstärker (OP3) aufweist, an dessen Ausgang die Gegenelektrode (GE) angeschlossen ist, dessen invertierender Eingang (OP3-) über einen zweiten Widerstand (R2) mit dem Ausgang des zweiten
10 Operationsverstärkers (OP2) verbunden und über einen dritten Widerstand (R3) an einer Einrichtung zur Erzeugung einer wählbaren Sollspannung angeschlossen ist, und wobei der nichtinvertierende Eingang (OP3+) des dritten Operationsverstärkers (OP3) an Masse anliegt.

15

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, wobei zwischen dem Ausgang des dritten Operationsverstärkers (OP3) und dessen invertierenden Eingang (OP3-) eine Kapazität eingeschaltet ist.

- 20 12. Verfahren zum elektrochemischen Nachweis zumindest einer Art eines in einer Flüssigkeit enthaltenen biochemischen Moleküls aus einer Gruppe vorgegebener biochemischer Moleküle unterschiedlicher Art mit folgenden Schritten:

- 25 a) Bereitstellen eines Mittels (1) zur Aufnahme der Flüssigkeit, wobei das Mittel (1) mindestens eine Gegen- (GE) und eine Referenzelektrode (RE) sowie mehr als zwei Arbeitselektroden (AE1, AE2, AE3) aufweist, wobei zum Nachweis jedes biochemischen Moleküls zumindest eine Arbeitselektrode (AE1,
30 AE2, AE3) vorgesehen ist, die mit einem zum nachzuweisenden biochemischen Molekül komplementären Molekül beschichtet ist, so dass biochemische Moleküle unterschiedlicher Art simultan nachweisbar sind,

- b) Inkontaktbringen der Flüssigkeit mit den Arbeits- (AE1, AE2, AE3), Gegen- (GE) und Referenzelektroden (RE),
- 5 c) gleichzeitiges Anlegen eines vorgegebenen während der Messung veränderlichen Spannungsverlaufs zwischen den Arbeitselektroden (AE1, AE2, AE3) und der Referenzelektrode (RE) und
- 10 d) Messen der durch die Arbeitselektroden (AE1, AE2, AE3) fließenden Ströme, wobei während der Messung sämtliche Arbeitselektroden (AE1, AE2, AE3) auf demselben Potenzial gehalten werden.
- 15 13. Verfahren nach Anspruch 13, wobei das Messen parallel oder mittels Multiplexen durchgeführt wird.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 oder 13, wobei die zwischen den Arbeitselektroden (AE1, AE2, AE3) und der Referenzelektrode (RE) anliegende Spannung mit einem Potentiostaten (P) geregelt wird.
- 20

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.